

**Роль фосфатидной кислоты в молекулярных механизмах клеточной гибели:  
оценка связывания и изменения активности комплексов [цитохром с -  
фосфатидная кислота]**

**Научный руководитель – Степанов Герман Олегович**

***Конюхова София Павловна***

*Студент (специалист)*

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.

Пирогова, Москва, Россия

*E-mail: sofia.k.2000@gmail.com*

На сегодняшний день одной из перспектив в лечении многих заболеваний является использование внутриклеточных механизмов программируемой смерти клетки, таких как апоптоз и ферроптоз. В их развитии важную роль играет окисление фосфолипидов мембран. Но до сих пор не все механизмы ясны: так, взаимодействие цитохрома С (CytC) с кардиолипин-содержащими мембранами ведет к увеличению пероксидазной активности CytC и запускает апоптоз [1]. Непонятно, почему при наличии кардиолипина (CL) и CytC в составе митохондрий нормальных клеток они не погибают самопроизвольно. Возможно другие фосфолипиды, например, фосфатидная кислота (PA), которая структурно похожа на CL, участвуют в развитии этих процессов?

Целью исследования являлось сравнение способности CytC формировать комплексы с PA и CL и изменение пероксидазной активности этих комплексов. Изменение конформации CytC при его взаимодействии с фосфолипидами приводит к резкому повышению его пероксидазной активности, что можно показать при образовании феноксильного радикала этопозида методом электронного парамагнитного резонанса (ЭПР). Связывание CytC с мембранами было измерено методом спектрофлуоресценции с использованием флуоресцентной метки NBD(C6)PC на фосфолипидах.

Так как роль CL митохондриальных мембран в развитии апоптоза доказана, он выступил положительным контролем в экспериментах. Отрицательным контролем являлись липосомы с фосфатидилхолином. При помощи флуоресценции по тушению флуоресцентномеченных фосфолипидов была показана способность CytC взаимодействовать не только с мембраной, содержащей CL, но и с содержащей фосфатидную кислоту, причем более выражено (в 1,6 раз). Далее CytC-фосфолипидные комплексы изучались по способности усиления пероксидазной активности с помощью метода ЭПР. Показано, что присутствие как CL, так и PA демонстрирует увеличение пероксидазной активности в 1,8 и 1,7 раз соответственно по сравнению с фосфатидилхолином.

PA, как и CL, может приводить к резкому увеличению пероксидазной активности CytC, чему предшествует связывание и связывание CytC с биологическими мембранами. Для PA эти процессы происходят в 1,6 раз более выражено, чем для аналогичных мембран с CL, что позволяет предполагать влияние PA на инициацию гибели клеток. Ведь повышение пероксидазной активности CytC способствует изменению проницаемости, порообразованию мембран митохондрий, выходу железа из CytC и развитию клеточной гибели..

### **Источники и литература**

- 1) Vladimirov Y.A., Proskurnina E.V., Alekseev, A.V. Molecular mechanisms of apoptosis. Structure of cytochrome c-cardiolipin complex // Biochemistry Moscow, 2013, Vol. 78, No. 10, pp. 1391–1404 <https://doi.org/10.1134/S0006297913100027>